

(19) 世界知的財産機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年3月7日 (07.03.2002) PCT WO 02/18403 A1

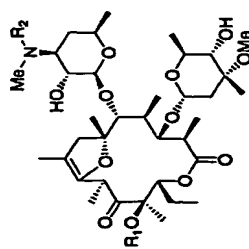
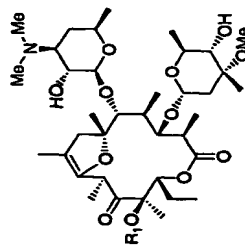
(51) 国際特許分類: A61K 31/7048, A61P 1/00	C07H 17/08 //	KAISHA [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07534	(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 清水 仁 (SHIMIZU, Hitoshi) [JP/JP], 津崎 英 (TSUZAKI, Kaname) [JP/JP], 岡田 光雄 (OKADA, Mitsuhiko) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).	
(22) 国際出願日: 2001年8月31日 (31.08.2001)		
(25) 国際出願の言語: 日本語		
(26) 国際公開の言語: 日本語		
(30) 優先権データ: 特願2000-265277 2000年9月1日 (01.09.2000) JP	(74) 代理人: 社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206号 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).	
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI CO., LTD.)	(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HK, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NL, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PK, PL, PT, RU, SA, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SR, ST, SV, TD, TH, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ZY	

[続表有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING ERYTHROMYCIN DERIVATIVE

(54) 発明の名称: エリスロマイシン誘導体の製造方法

(57) Abstract: A process for producing a fumaric acid salt of a compound represented by the general formula (I) (wherein R₁ represents hydrogen or lower alkyl; and R₂ represents lower alkyl) which comprises converting a compound represented by the formula (I) (wherein R₁ represents hydrogen or lower alkyl) into a carbamate, removing the carbamate group from this compound, alkylating the 3'-position nitrogen atom of the desamine of the resultant compound to form the compound represented by the general formula (II), and converting this compound into the target acid salt, characterized in that the compound represented by the general formula (I) is converted into a carbamate in the presence of a cyclic ether or a carboxylic ester. By this process, a high-quality erythromycin derivative can be efficiently produced.



WO 02/18403 A1

[続表有]

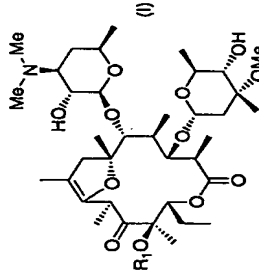
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NL, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PK, PL, PT, RU, SA, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SR, ST, SV, TD, TH, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ZY

添付公開書類:
— 国際調査報告書

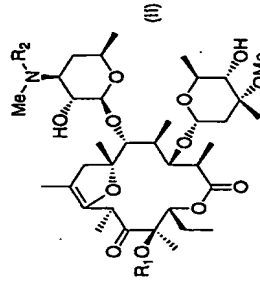
(84) 指定国 (広域): AR, PO, 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(57) 要約:

— 一般式 (I)



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物をカルバメート化し、この化合物のカルバメート基を除去し、得られた化合物のデンスミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式 (II)



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示し、R₂は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩として、一般式 (II) で表される化合物のフマル酸塩を製造する方法において、一般式 (I) で表される化合物を環状エーテル類またはカルボン酸エステル類の存在下でカルバメート化することを特徴とする製造方法。この製造方法によれば、高品質なエリスロマイシン誘導体を効率的に製造することができる。

明 細 書

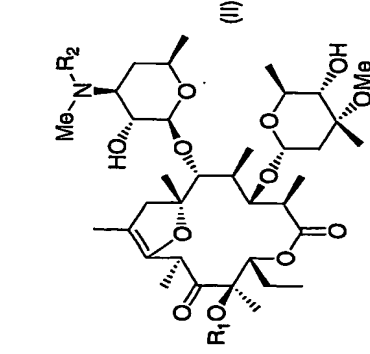
エリスロマイシン誘導体の製造方法

技術分野

5 本発明はエリスロマイシン誘導体の製造方法に関する。

背景技術

一般式 (I I)



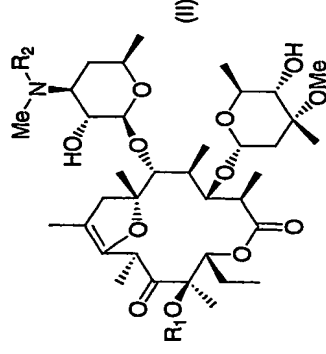
10

(式中、 R_1 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す) で表される化合物は、特開平6-56873号公報、特開平9-100291号公報などに記載されており、消化管運動促進作用を有することが知られている。

これらの化合物の製造方法は、特開平6-56873号公報、バイオオガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.) 4巻、11号、1347ページ、1994年、特開平9-100291号公報などに記載されている。

20 前記の特開平6-56873号公報、バイオオガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.) 4巻、11号、1347ページ、1994年に記載されている製造方法は、

工程数が多いこと、精製にカラムクロマトグラフィーを多用するなど、工業的な製造方法としては実用化しにくいものである。特開平9-100291号公報には、前記の特開平6-56873号公報、バイオオガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.) 4巻、11号、1347ページ、1994年に記載されている製造方法の前記問題点を克服した製法として、本発明の一般式 (I I)



10

(式中、 R_1 は水素原子または低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す) で表される化合物の製造方法が記載されている。該公報には、本発明の化合物5に相当する化合物をトルエン存在下でカルバメート化し本発明の化合物6に相当する化合物を製造する方法が開示されている。また、本発明の化合物6に相当する化合物を水素雰囲気下、パラジウム-炭素触媒を用いて接触水素化し、本発明の化合物7に相当する化合物を製造する方法が開示されている。また、本発明の化合物8に相当する化合物をフマル酸塩と共にメタノールに溶解した後、イソプロパノールを加えて晶析し、本発明の化合物8のフマル酸塩の結晶を製造する方法が開示されている。また、本発明の化合物8のフマル酸塩の結晶をメタノールに溶解した後、イソプロパノールを添加し、本発明の化合物8のフマル酸塩の精製された結晶を製造する方法が開示されている。

発明の開示

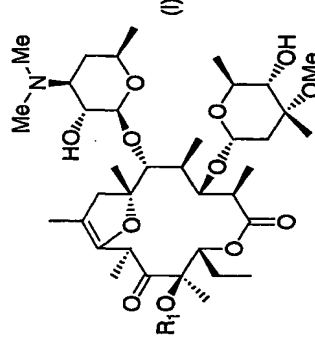
本発明の化合物 5 で表される化合物を出発原料として、前記特開平 9-100291 号公報に記載の溶媒中でカルバメート化する場合、反応速度が遅く反応を完結させるには長時間を要するという問題点があり、また、反応生成物である本発明の化合物 6 で表される化合物を抽出するためには酢酸エチルなどの水に不溶な溶媒に置換する必要があるという問題点があった。

また、本発明の化合物 6 で表される化合物を水素雰囲気下、パラジウム-炭素触媒を用いて接触水素化する場合、反応中に反応液が酸性になるため反応生成物が分解する可能性があるという問題点があった。また、本発明の化合物 8 で表される化合物をフマル酸塩と共にメタノールに溶解した後、イソプロパノールを加えて晶析する場合、得られた結晶が乾燥しにくいという問題点があり、また、不純物が多いという問題点があった。また、本発明の化合物 8 で表される化合物のフマル酸塩の結晶をメタノールに溶解した後、イソプロパノールを添加し、本発明の化合物 8 で表される化合物のフマル酸塩の結晶を製造した場合、得られた結晶が乾燥しにくいという問題点があり、また、不純物が多いという問題点があった。

本発明は、上記の問題点に鑑みてなされたものであり、エリスロマイシン誘導体の効率的な製造方法を提供することを目的とする。また、高品質なエリスロマイシン誘導体の製造方法を提供することを目的とする。

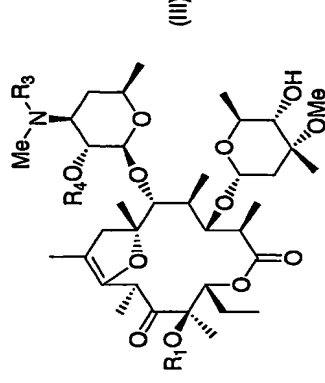
本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、エリスロマイシン誘導体の効率的な製造方法を見出し、本発明を完成させた。また、高品質なエリスロマイシン誘導体の製造方法を見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式 (I)



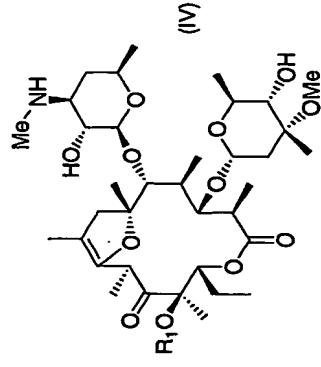
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物をカルバメート化し、一般式 (III)

5



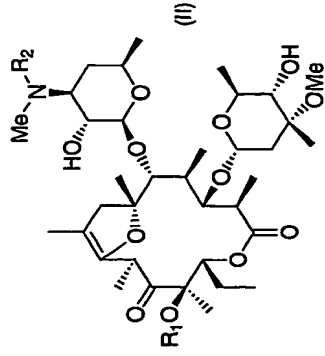
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (IV)

10



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物のデソサミンの3'位の莖素原子をアルキル化して、一般式(I I)

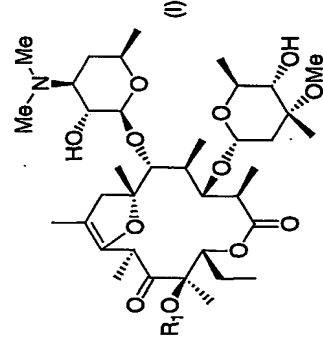
5



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化する、一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩を製造する方法において、
10 一般式(I)で表される化合物を、環状エーテル類またはカルボン酸エステル類の存在下でカルバメート化し、一般式(I I I)で表される化合物を得ることを特徴とする製造方法に関する。

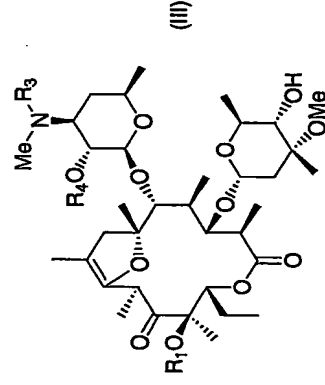
また、本発明は、一般式(I)

5



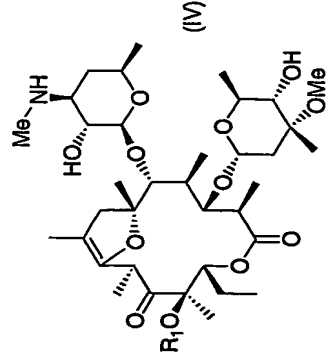
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物をカルバメート化し、一般式(I I I)

5



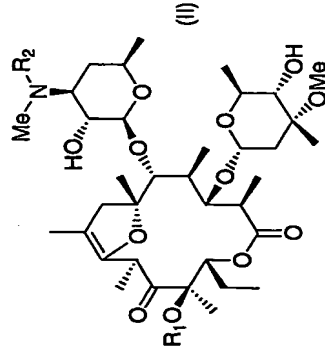
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式(I V)

6



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物のデソサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式(I I)

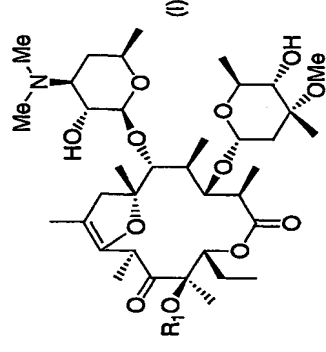
5



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示し、R₂は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化する、一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩の製造方法において、
一般式(I I I)で表される化合物のカルバメート基を、炭酸水素ナトリウム存在下で除去し、一般式(I V)で表される化合物を得ることを特徴とする製造方法に関する。

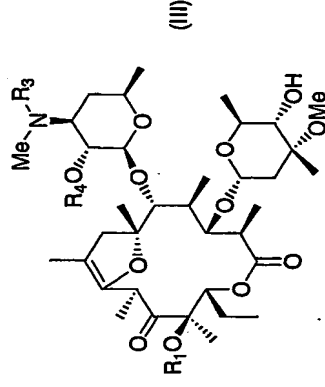
また、本発明は、一般式(I

7



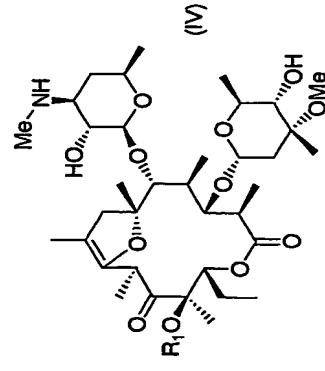
(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物をカルバメート化し、一般式(I I I)

5



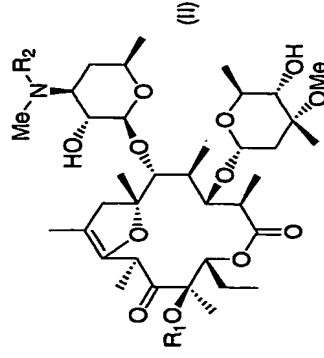
(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示し、R₃はカルバメート基を示し、R₄は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式(I V)

8



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物のデソサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式(I I)

5

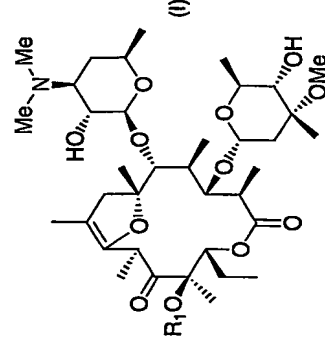


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化して、該化合物のフマル酸塩を得、このフマル酸塩をアルコール類を含む溶媒で晶析する、一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法において、

結晶をイソプロパノールで晶析して得ることを特徴とする製造方法に関する。

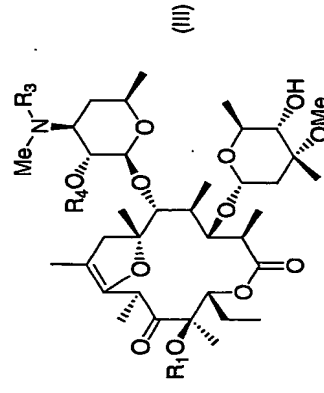
また、本発明は、一般式(I)

9



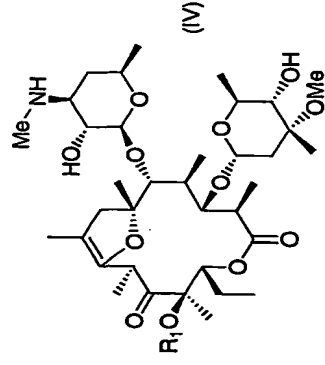
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物をカルバメート化し、一般式(I I I)

5



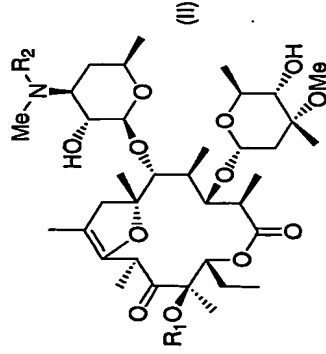
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式(I V)

10



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物のデソサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式(I I)

5

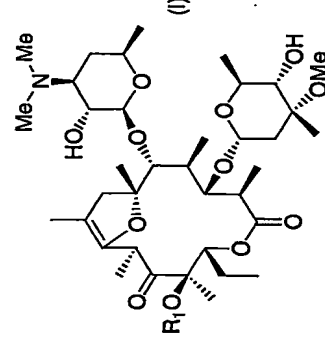


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化して、該化合物のフマル酸塩を得、このフマル酸塩をアルコール類を含む溶媒で晶析して結晶を得、さらにこの結晶をアルコール類を含む溶媒で再結晶する、一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法において、

イソプロパノールで再結晶することを特徴とする製造方法に関する。

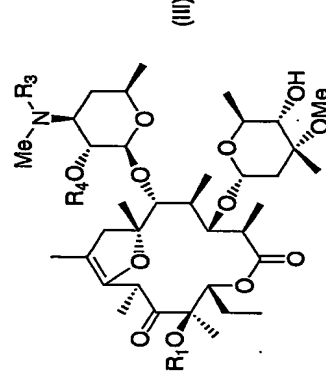
また、本発明は、一般式(I

11



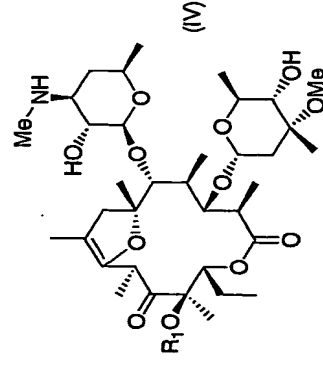
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物をカルバメート化し、一般式(I I I)

5



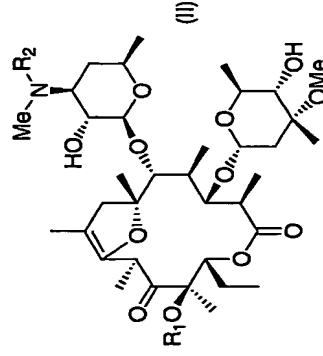
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式(I V)

12



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物のデソサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式 (I I)

5

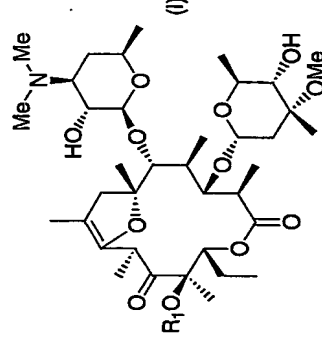


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化して、該化合物のフマル酸塩を得、このフマル酸塩をアルコール類を含む溶媒で晶析して結晶を得、さらにこの結晶をアルコール類を含む溶媒で再結晶する、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法において、

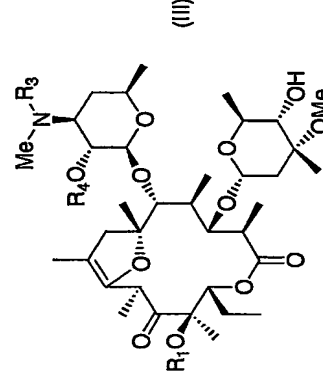
イソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶することを特徴とする製造方法に関する。

また、本発明は、一般式 (I

13

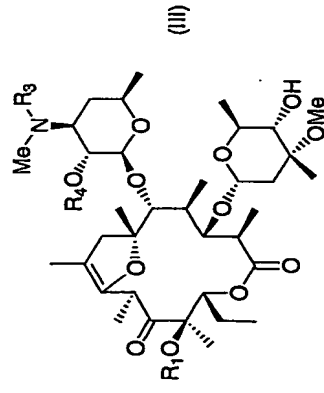


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物を、環状エーテル類またはカルボン酸エステル類の存在下でカルバメート化し、一般式 (I I I)

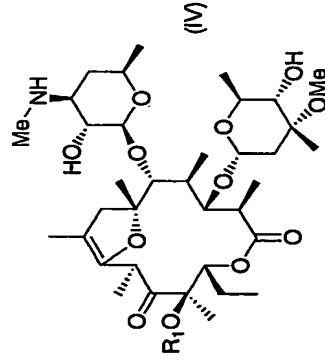


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物を得、炭酸水素ナトリウム存在下で一般式 (I I I)

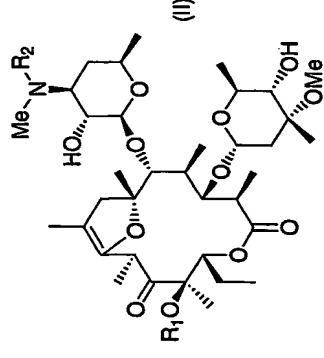
14



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (I V)

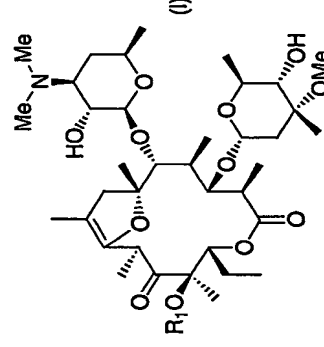


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、
10 一般式 (I I)

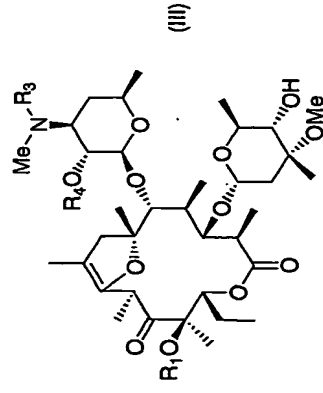


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩をイソプロパノールで晶析して該化合物のフマル酸塩の結晶を得、その結晶をイソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶し、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶を得ることを特徴とする製造方法に関する。

また、本発明は、一般式 (I)

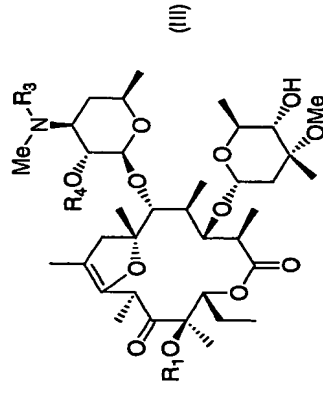


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を、環状エーテル類またはカルボン酸エステル類の存在下でこの化合物をカルバメート化することを特徴とする、一般式 (I I I)

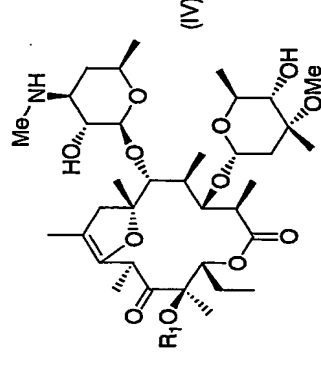


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物の製造方法に関する。

また、本発明は、一般式 (III) 。

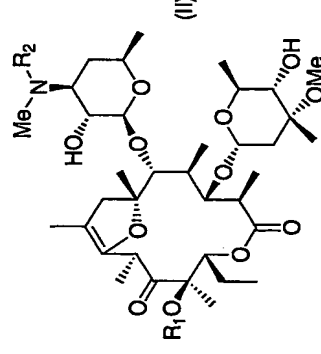


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物のカルバメート基を、炭酸水素ナトリウム存在下で除去することを特徴とする、一般式 (IV) 。



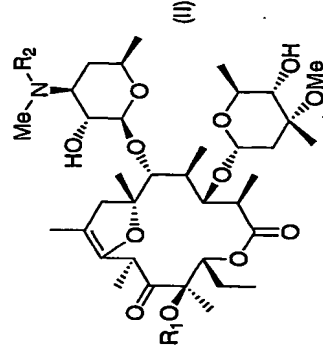
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物の製造方法に関する。

また、本発明は、一般式 (II) 。



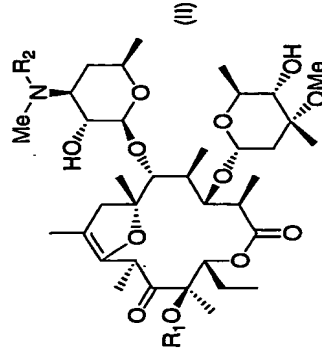
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す) で表される化合物のフマル酸塩をイソプロパノールで晶析することを特徴とする、一般式 (I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法に関する。

また、本発明は、一般式 (I) 。



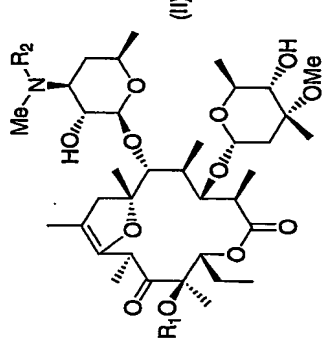
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩の結晶をイソプロパノールで再結晶すること
5 を特徴とする、一般式 (I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法に関する。

また、本発明は、一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩の結晶をイソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶すること
15 を特徴とする、一般式 (I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法に関する。

また、本発明は、一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩をイソプロパノールで晶析して該化合物のフ
5 マル酸塩の結晶を得、その結晶をイソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶することを特徴とする、一般式 (I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法に関する。

発明を実施するための最良の形態

10 本発明における以下の用語には、特に示さない限り、以下に示す意味が含まれる。

低級アルキル基とは、炭素数 1～6 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を意味し、たとえば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基など
15 があげられる。

R_1 における低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

R_2 における低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基が好ましく、特にイソプロピル基が好ましい。

20 クロロホルメート類とは、クロロ炭酸アルキル類を意味し、たとえば、メチルオキシカルボニルクロリド、エチルオキシカルボニルクロリド、2-フェニルエチルオキシカルボニルクロリド、 $tert$ -ブチルオキシカルボニルクロリド、

ビニルオキシシカルボニルクロリド、アリルオキシシカルボニルクロリド、p-メトキシベンジルオキシシカルボニルクロリド、p-ニトロベンジルオキシシカルボニルクロリド、ベンジルオキシシカルボニルクロリド、などがあげられる。

カルバメート基とは、炭酸アルキル基を意味し、たとえば、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、2-フェニルエチルオキシカルボニル基、tert-butylオキシシカルボニル基、ビニルオキシシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシシカルボニル基、ベンジルオキシシカルボニル基などがあげられる。R₃およびR₄におけるカルバメート基としては、ベンジルオキシシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシシカルボニル基、アリルオキシシカルボニル基が好ましく、特に、ベンジルオキシシカルボニル基が好ましい。

アルコール類としては、たとえば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングリコール、1,3-プロパンジオール、1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオールなどがあげられる。アルコール類を含む溶媒とは、アルコール類を1種あるいは2種以上含有している溶媒を意味し、たとえば、イソプロパノール、メタノールとイソプロパノールとの混合溶媒、などがあげられる。

ワンポットで製造するとは、複数の反応を行う場合において、各反応の反応生成物を単離または精製することなく反応を行うことを意味する。ここでいうワンポット反応には、一つの反応槽で行う場合だけでなく、反応槽を移し替えるなど、単離精製することなく複数の反応槽を用いる場合なども含まれ、一つの反応槽で行うことが好ましい。

本発明において、物質に対する倍量とは、物質1重量に対する重量比をいう。たとえば、物質に対して2倍量とは、物質1重量に対して2重量であることを意味する。ただし、比較の対象となる物質が溶媒のような液体である場合、物質に対する倍量とは、物質1重量に対する液体の容量の比をいう。例えば、物質に対して溶媒が2倍量とは、物質1重量（例えば、物質1kg）に対して溶媒が2容

量（例えば、溶媒2リットル）であることを意味する。

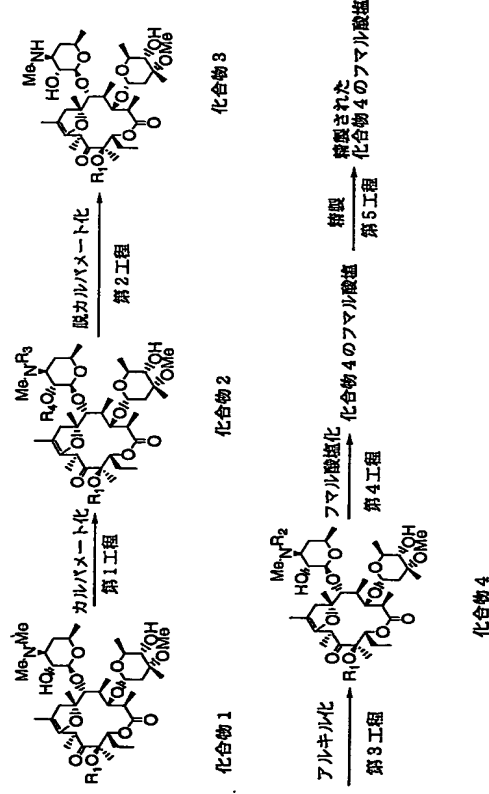
次に、本発明の製造方法について説明する。

本発明の製造方法は、一般式(I)で表される化合物をカルバメート化し、一般式(II I)で表される化合物を得る第1のステップと、一般式(II I)で表される化合物のカルバメート基を除去し、一般式(IV)で表される化合物を得る第2のステップと、一般式(IV)で表される化合物の3'位の窒素原子をアルキル化して一般式(II I)で表される化合物を得る第3のステップと、一般式(II I)で表される化合物をフマル酸塩化して一般式(II I)で表される化合物のフマル酸塩を得る第4のステップと、一般式(II I)で表される化合物のフマル酸塩を再結晶し、精製された一般式(II I)で表される化合物のフマル酸塩を得る第5のステップとを含むものである。また、本発明の製造方法は、前記第1のステップと前記第2のステップと前記第3のステップと前記第4のステップとを含むものである。また、本発明の製造方法は、前記第1のステップと前記第2のステップと前記第3のステップと前記第4のステップと前記第5のステップとを含むものである。また、本発明の製造方法は、前記第1のステップを含むものである。また、本発明の製造方法は、前記第2のステップを含むものである。また、本発明の製造方法は、前記第4のステップを含むものである。また、本発明の製造方法は、前記第5のステップを含むものである。

本発明の製造方法において、前記第1のステップと前記第2のステップとを含む場合には、前記第1のステップと前記第2のステップとはワンポットで行うのが好ましい。また、前記第2のステップと前記第3のステップとを含む場合には、前記第2のステップと前記第3のステップとはワンポットで行うのが好ましい。また、前記第3のステップと前記第4のステップとを含む場合には、前記第3のステップと前記第4のステップとはワンポットで行うのが好ましい。また、前記第4のステップと前記第5のステップとを含む場合には、前記第4のステップと前記第5のステップとはワンポットで行うのが好ましい。また、前記第5のステップと前記第6のステップとを含む場合には、前記第5のステップと前記第6のステップとはワンポットで行うのが好ましい。

本発明の製造方法の一例を以下に図示する。

反応経路 1



以下、反応経路 1 に沿って各工程ごとに説明する。

- 5 まず、上記一般式 (I) で表される化合物としての化合物 1 を、塩基性条件下、クロホルムメート類と反応させることにより一般式 (I I) で表される化合物としての化合物 2 を得る (第 1 工程)。カルバメート化反応において用いられるクロホルムメート類としては、ベンジルオキシカルボニルクロリド、p-メトキシベンジルオキシカルボニルクロリド、アリルオキシカルボニルクロリドが好ましく、特に、ベンジルオキシカルボニルクロリドが好ましい。
- 10 用いられる塩基としては、たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの 3 級アミンなどがあげられ、無機塩基が好ましく、さらに炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムが好ましく、特に、炭酸水素ナトリウムが好ましい。
- 15 用いられる溶媒は、反応に影響を及ぼさない溶媒であればよく、たとえば、芳香族炭化水素系溶媒、カルボン酸エステル類、エーテル類などがあげられ、カルボン酸エステル類およびエーテル類が好ましく、さらにカルボン酸エステル類が好ましい。芳香族炭化水素系溶媒としてはトルエンが好ましい。カルボン酸エステル類としては、例えば、辛酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロ

ピル、プロピオン酸エチルなどがあげられ、酢酸エステル類が好ましく、さらに酢酸エチルが好ましい。エーテル類としては環状エーテル類が好ましい。環状エーテル類としては、例えば、オキシラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどがあげられ、テトラヒドロフランが好ましい。カルバメート化反応に用いられる溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルが好ましく、さらにテトラヒドロフラン、酢酸エチルが好ましく、特に酢酸エチルが好ましい。

反応温度は通常 0℃ から 120℃ 程度であり、20℃ から 110℃ が好ましく、さらに 40℃ から 80℃ が好ましく、特に 45℃ から 70℃ が好ましい。

10 反応時間は通常 0.5 時間から 12 時間程度であり、0.5 時間から 10 時間が好ましく、さらに、0.5 時間から 3 時間が好ましい。ここで用いられるクロホルムメート類は、一般式 (I) で表される化合物に対して通常 5 当量から 15 当量であり、7 当量から 13 当量が好ましく、さらに 8 当量から 12 当量が好ましく、特に 10 当量から 12 当量が好ましい。

15 ここで用いられる塩基は、一般式 (I) で表される化合物に対して通常 5 当量から 18 当量であり、7 当量から 15 当量が好ましく、さらに 9 当量から 12 当量が好ましい。

上記一般式 (I I) で表される化合物としての化合物 2 のカルバメート基を除去し、上記一般式 (I V) で表される化合物としての化合物 3 を得る (第 2 工程)。カルバメート基の除去反応は、通常の脱保護反応により行われる。脱保護反応としては例えば、接触水素化および酸を用いる方法などが挙げられ、パラジウム-炭素触媒を用いる接触水素化、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、フマル酸等の有機酸を用いる方法、および塩酸、リン酸等の無機酸を用いる方法が好ましく、特に、パラジウム-炭素触媒を用いる接触水素化が好ましい。脱保護反応にパラジウム-炭素触媒を用いる場合には、パラジウム-炭素触媒は第 1 工程で用いられる一般式 (I) で表される化合物に対して通常 0.01 倍量から 1.0 倍量であり、0.1 倍量から 0.5 倍量が好ましく、さらに 0.13 倍量から 0.39 倍量が好ましい。接触水素化は塩基存在下で行うことが好ましい。ここで用いられる塩基としては、たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水

酸化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンなどがあげられ、無機塩基が好ましく、さらに炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムが好ましく、特に炭酸水素ナトリウムが好ましい。

5 水素源としては、水素、ギ酸アンモニウムなどを用いることができる。水素源として水素を用いる場合には、接触水素化は加圧下で行ってもよく、加圧下の場合の圧力としては、好ましくは0.01MPaから1.0MPa程度であり、さらに好ましくは0.05MPaから0.5MPaである。用いられる溶媒は、反応に不活性なものであればよく、アルコール系溶媒、エステル系溶媒などが好ましく、さらにメタノール、エタノール、酢酸エチルが好ましく、特にメタノールが好ましい。反応温度は通常0℃から60℃程度であり、10℃から50℃が好ましく、さらに20℃から40℃が好ましい。反応時間は、通常0.5時間から3時間程度であり、1時間から2時間が好ましい。

10 上記一般式(I V)で表される化合物としての化合物3のデノサミン3'位の窒素原子をアルキル化し、上記一般式(I I)で表される化合物としての化合物4を得る(第3工程)。第3工程のアルキル化反応に用いるアルキル化剤としては、例えば、ハロゲン化アルキル、アルキルトシレート、アルキルメシレートなどが挙げられ、ハロゲン化アルキルが好ましい。ここで、ハロゲン化アルキルのアルキル部分としてはイソプロピル基が好ましい。イソプロピル化剤としては、例えば、ヨウ化イソプロピル、メタンスルホン酸イソプロピルエステル、p-トルエンスルホン酸イソプロピルエステルなどがあげられ、ヨウ化イソプロピルが好ましい。ここで用いられる塩基としては、例えば、アミンなどの有機塩基、無機塩基などが挙げられ、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピリジンが好ましく、さらにトリエチルアミンが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性なものであればよく、非プロトン性極性溶媒、アルコール系溶媒が好ましく、さらにジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどが好ましい。用いられるアルキル化剤の量は、第1工程で用いられる一般式(I)で表される化合物に対して、通常6当量から15当量であり、7当量から13当量が好ましく、さらに8当量から12当量が好ましく、特に8当量から10当量が好ましい。用いられる塩基の量

は、一般式(I)で表される化合物に対して通常5当量から15当量であり、7当量から13当量が好ましく、さらに8当量から12当量が好ましい。用いられる溶媒量は、第1工程で用いられる一般式(I)で表される化合物に対して、通常2倍量から12倍量であり、3倍量から10倍量が好ましく、さらに3倍量から8倍量が好ましく、特に3倍量から6倍量が好ましい。反応温度は通常0℃から130℃程度であり、50℃から100℃が好ましく、さらに60℃から90℃が好ましい。反応時間は、通常3時間から10時間程度であり、好ましくは、5時間から10時間である。

前記一般式(I I)で表される化合物としての化合物4をフマル酸塩化し、前記一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩としての化合物4のフマル酸塩を得る(第4工程)。

フマル酸塩への変換反応は通常の塩を形成する方法により行われる。用いられる溶媒としては、例えばアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチルなどがあげられ、アルコール系溶媒が好ましい。なかでもメタノール、エタノール、イソプロパノールが好ましく、さらにメタノール、イソプロパノールが好ましく、特にイソプロパノールが好ましい。また、これらの溶媒は1種あるいは2種以上を混合して用いてもよい。フマル酸塩への変換反応にフマル酸を用いる場合には、用いられるフマル酸の量は、一般式(I I)で表される化合物に対して、通常0.3当量から2当量であり、0.3当量から1当量が好ましく、さらに0.4当量から0.8当量が好ましく、特に0.4当量から0.6当量が好ましい。反応温度は、通常20℃から100℃程度であり、0℃から90℃が好ましく、更に20℃から80℃が好ましい。反応時間は、通常1時間から6時間程度であり、好ましくは3時間から4時間である。

前記一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩としての化合物4のフマル酸塩を精製し、精製された化合物4のフマル酸塩を得る(第5工程)。

一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩は必要に応じて精製される。精製法としては再結晶が好ましい。再結晶溶媒としては、例えば、水を含有していてもよいエステル系溶媒、水を含有していてもよいアルコール系溶媒、水を含有していてもよいエーテル系溶媒およびそれらの混合溶媒等があげられ、イソプロ

パノール、メタノールとイソプロパノールとの混合溶媒、酢酸エチルと水の混合溶媒が好ましく、さらにイソプロパノール、メタノールとイソプロパノールとの混合溶媒が好ましい。ここでメタノールとイソプロパノールとの混合比は、10：90から50：50が好ましく、さらに20：80から30：70が好ましい。酢酸エチルと水の混合溶媒比は、99.5：0.5から95：5が好ましく、さらに99：1から96：4が好ましく、特に98.5：1.5から97：3が好ましい。

上記再結晶は温度を低下させながら行うのが好ましい。温度を低下させる前の温度は通常10℃から100℃であり、10℃から90℃が好ましく、さらに20℃から80℃が好ましく、特に70℃から80℃が好ましい。温度を低下させる速度は通常5℃/時から130℃/時であり、10℃/時から120℃/時が好ましく、さらに10℃/時から50℃/時が好ましく、特に10℃/時から30℃/時が好ましい。温度を低下させた後の到達温度は、通常-10℃から0℃である。

15 精製法として再結晶を行う場合には、再結晶は2回以上行うことが好ましい。再結晶を2回以上行う場合、イソプロパノールを用いて再結晶した後、メタノールとイソプロパノールとの混合溶媒を用いて再結晶するのが好ましい。

実施例

20 以下に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこの実施例によりなんら制限されるものではない。なお¹H-NMRについては、特徴的なピークのみを示す。以下の実施例において、反応率および純度は高速液体クロマトグラフ法（HPLC法）により求めた。

実施例1：Z体（化合物6）の合成

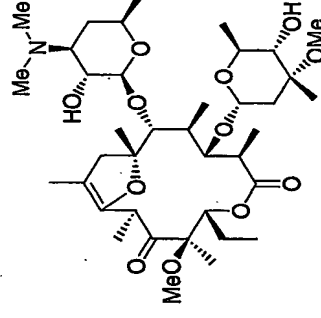
ジヒドロキシ体（化合物5）（14kg）、炭酸水素ナトリウム（11.3kg）に酢酸エチル（63.1kg）を加えた。この混合液を55℃に加温後、ベンジルオキシカルボニルクロリド（6.6kg）を加え1時間撹拌した。更にベンジルオキシカルボニルクロリド（29.5kg）を加え1時間撹拌した後冷却

したところ、原料のジヒドロキシ体（化合物5）及び反応中間体（化合物5にベンジルオキシカルボニル基が一つ導入された化合物）が完全に消失し、標記化合物に変換された。

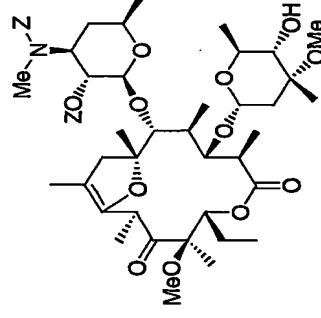
この液にピリジン（0.015kg）を加え0.5時間撹拌した。ピリジン（0.015kg）を加え0.5時間撹拌する操作をさらに3回繰り返した後、更にピリジン（5.3kg）を加えた。

この液に水（70.0kg）を加え、撹拌後、分液して水相を除去し、更に飽和食塩水（70.0kg）を用い有機相を洗浄後、この有機相全体を減圧濃縮しオイル状の標記化合物を得た。

10



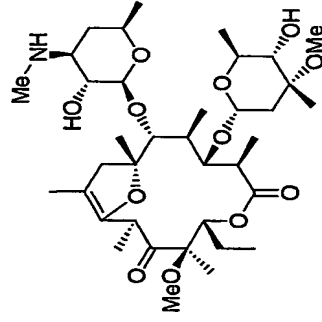
化合物 5



化合物 6

実施例 2 : モノメチル体 (化合物 7) の合成

- 実施例 1 で得た化合物を単離精製することなしに、メタノール (88.5 kg)、10%パラジウム-炭素 (3.6 kg)、炭酸水素ナトリウム (16.2 kg) を加え、水素雰囲気下 (0.1 MPa ~ 0.4 MPa) 1 時間、25℃から 50℃で攪拌したところ、原料の Z 体 (化合物 6) 及び反応中間体 (化合物 6 からベンジルオキシカルボニル基が一つ脱保護された化合物) が完全に消失し、標記化合物に変換された。パラジウム-炭素を濾過して除去した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (88.4 kg) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (49.0 kg) を加え、攪拌後、分液し水相を除去した。次いで飽和食塩水 (49.0 kg) にて有機相を洗浄した後、この有機相を減圧濃縮し、オイル状の標記化合物を得た。

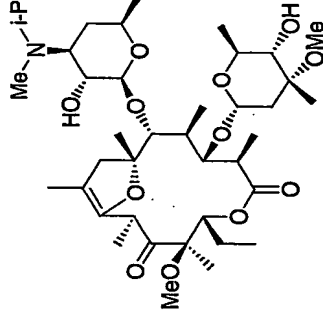


化合物 7

実施例 3 : イソプロピル体 (化合物 8) の合成

- 実施例 2 で得た化合物を単離精製することなしに、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (58.9 kg) に溶解し、トリエチルアミン (19.5 kg)、ヨウ化イソプロピル (29.4 kg) を加えて 75℃にて、6 時間加熱攪拌したところ、原料のモノメチル体 (化合物 7) の 98% が標記化合物に変換された。30℃以下に冷却後、酢酸エチル (82.0 kg)、25%アンモニア水 (3.6 kg) を加え、さらに水 (70.0 kg) を加え、攪拌後、分液して水相を除

去した。水を加え、攪拌後、分液して水相を除去する操作をさらに 2 回実施した。この有機相を減圧濃縮することにより、標記化合物を得た。



化合物 8

実施例 4 : アモ体 (化合物 8 のフマル酸塩) の合成

- 実施例 3 で得た化合物を単離精製することなしに、フマル酸 (1.1 kg)、イソプロパノール (109.9 kg) を加え、71℃まで加温し、20℃/時間で 10℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標記化合物の結晶 (湿性末; 乾燥換算収率 86.2%、純度 92.21%) を取得した。この湿性末にイソプロパノール (106.0 kg) を加え、71℃まで加温し、20℃/時間で 10℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標記化合物の結晶 (湿性末; 純度 98.74%) を取得した。

実施例 5 : アモ体 (化合物 8 のフマル酸塩) の精製

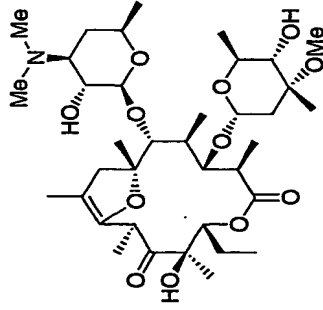
- 実施例 4 で得た結晶を乾燥することなしに、メタノール (実施例 4 で得た化合物の乾燥換算重量の 2.5 v/w)、イソプロパノール (実施例 4 で得た化合物の乾燥換算重量の 7.5 v/w) を加え、60℃まで加温し、20℃/時間で 0℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標記化合物の結晶 (湿性末) を取得した。得られた結晶を乾燥することなしに、上記の操作をもう 1 度繰り返し、標記化合物の結晶 (湿性末; 純度 99.44%) を取得した。

実施例 6 : Z 体 (化合物 10) の合成

ジヒドロキシ体 (化合物 9) (45.0 g, 63.1 mmol)、炭酸水素ナトリウム (37.1 g, 441.6 mmol) に酢酸エチル (225 mL) を加えた。この混合液を 55℃ に加温後、ベンジルオキシカルボニルクロロリド (21.5 g, 126.2 mmol) を加え 1 時間撹拌したところ、原料のジヒドロキシ体 (化合物 9) 及び反応中間体 (化合物 9 にベンジルオキシカルボニル基が一つ導入された化合物) が完全に消失し、標記化合物に変換された。更にベンジルオキシカルボニルクロロリド (96.9 g, 567.7 mmol) を加え 1 時間撹拌した後冷却した。

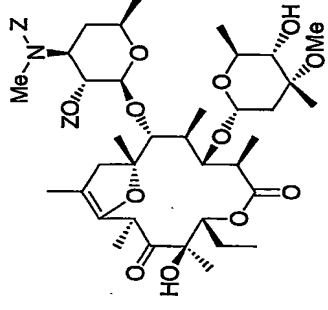
10 この反応溶液に水 (300 mL) を加え、撹拌後、分液し水相を除去した。この液に水 (300 mL) を加え、撹拌後、分液し水相を除去する操作を、さらに 2 回繰り返して、更に飽和食塩水 (200 mL) を用い有機相を洗浄後、この有機相全体を減圧濃縮しオイル状の標記化合物 (140.3 g) を得た。

15



化合物 9

31



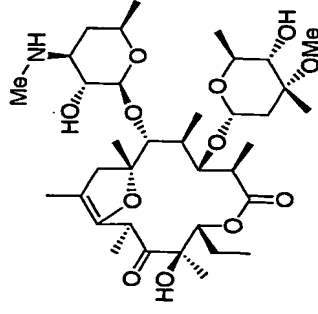
化合物 10

実施例 7 : モノメチル体 (化合物 11) の合成

実施例 6 で得た化合物 (20.4 g, 28.6 mmol) を単離精製することなしに、メタノール (102 mL)、10%パラジウム-炭素 (5.3 g)、炭酸水素ナトリウム (24.0 g, 285.7 mmol) を加え、水素雰囲気下 (0.1 MPa ~ 0.4 MPa) 1 時間、25℃ から 50℃ で撹拌したところ、原料の Z 体 (化合物 10) 及び反応中間体 (化合物 10 からベンジルオキシカルボニル基が一つ脱保護された化合物) が完全に消失し、標記化合物に変換された。10 パラジウム-炭素を濾過して除去した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、水 (200 mL) を加え、撹拌後、分液し水相を除去した。さらに、この液に水 (200 mL) を加え、撹拌後、分液し水相を除去した。次いで同様に飽和食塩水 (200 mL) にて有機相を洗浄した後、この有機相を減圧濃縮し、オイル状の標記化合物 (26.3 g) を得た。

15

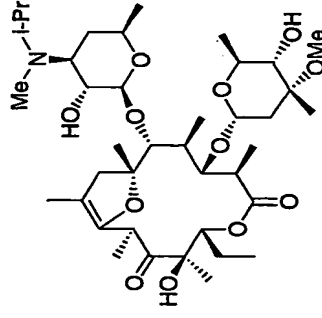
32



化合物 11

実施例 8 : イソプロピル体 (化合物 12) の合成

実施例 7 で得た化合物 (21.6 g, 30.8 mmol) を単離精製すること
 5 なしに、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (86 mL) に溶解し、トリ
 エチルアミン (31.1 g, 307.5 mmol)、ヨウ化イソプロピル (47.
 0 g, 276.8 mmol) を加えて 75℃ にて、6 時間加熱攪拌したところ、
 原料のモノメチル体 (化合物 11) の 98% が標記化合物に変換された。30℃
 以下に冷却後、酢酸エチル (500 mL)、25% アンモニア水 (5.4 mL)
 10 を加え、この液に水 (300 mL) を加え、攪拌後、分液し水相を除去した。を
 3 回実施する。有機相を減圧濃縮することにより、標記化合物 (22.1 g) を
 得た。



化合物 12

実施例 9 : アモ体 (化合物 12 のフマル酸塩) の合成

実施例 8 で得た化合物 (17.0 g, 22.9 mmol) を単離精製すること
 なしに、フマル酸 (1.3 g)、イソプロパノール (170 mL) を加え、7
 1℃ まで加温し、20℃/時間 で 10℃ 以下まで冷却した。析出した結晶を濾取
 5 し、アモ体 (化合物 12 のフマル酸塩) の結晶 (6.8 g) を取得した。

実施例 10 : アモ体 (化合物 12 のフマル酸塩) の精製

実施例 9 で得た結晶 (6.59 g) を乾燥することなしに、メタノール (8.
 2 mL)、イソプロパノール (24.8 mL) を加え、60℃ まで加温し、2
 10 0℃/時間 で 0℃ 以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、アモ体 (化合物 1
 2 のフマル酸塩) の結晶 (4.83 g, 純度 98.77%) を取得した。

¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

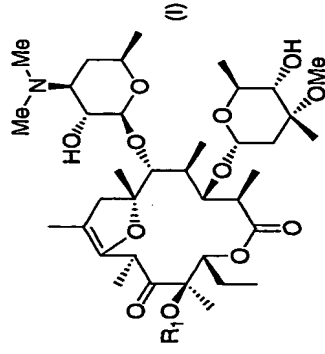
4.9~5.0 (1H, dd), 4.8 (1H, d), 4.4 (1H, dd),
 3.9~4.1 (2H, m), 3.8~3.9 (2H, m), 3.5 (1H,
 15 m), 3.3 (3H, s), 3.1~3.2 (1H, m), 2.9~3.1 (2
 H, m), 2.3~2.8 (6H, m), 2.2 (3H, s), 1.5~2.1
 (8H, m), 1.0~1.5 (34H, m), 0.9 (3H, t)

産業上の利用の可能性

20 本発明の製造方法は、(1) 反応効率が向上し、反応時間を短縮することがで
 きること、(2) 溶媒置換などの操作が不要となりプロセスが大幅に簡略化され、
 作業時間と作業量が低減されること、(3) 反応中に生成物が分解する可能性を
 低減できること、(4) 反応生成物が乾燥しやすく、残留溶媒量を低減させるこ
 とができること、(5) 高品質、高純度の化合物を得ることができること、など
 25 工業的製造方法としてすぐれた効果を有し、製造方法として有用である。

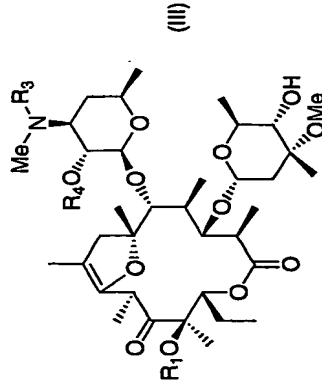
請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

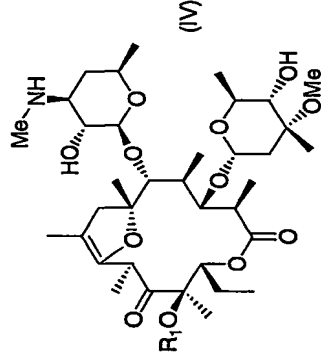
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物をカルバメート化し、一般式 (I I)



10

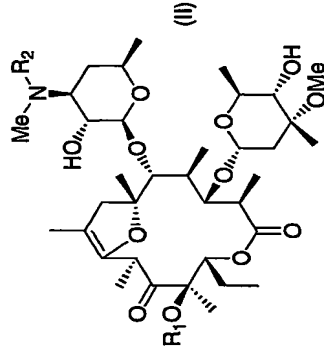
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (I V)

35



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物のデノサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式 (I I)

5



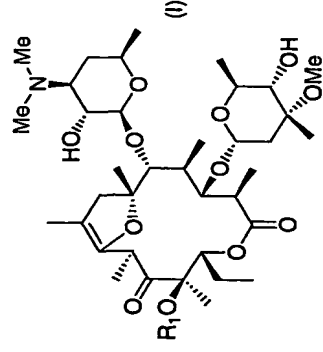
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化する、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩を製造する方法において、

10

一般式 (I) で表される化合物を、環状エーテル類またはカルボン酸エステル類の存在下でカルバメート化し、一般式 (I I) で表される化合物を得ることを特徴とする製造方法。

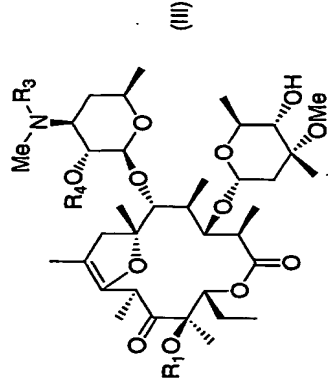
2. 一般式 (I)

36



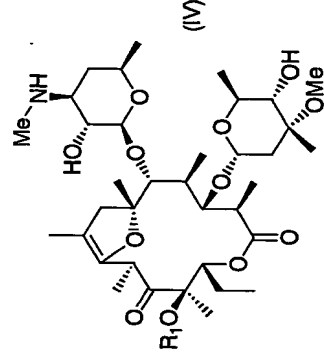
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物をカルバメート化し、一般式 (I I I)

5



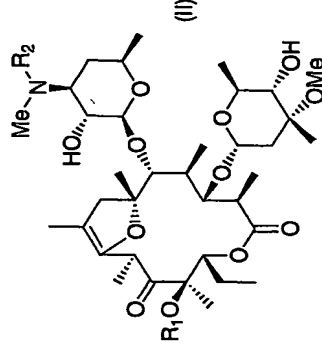
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (I V)

10



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物のデノサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式 (I I)

5

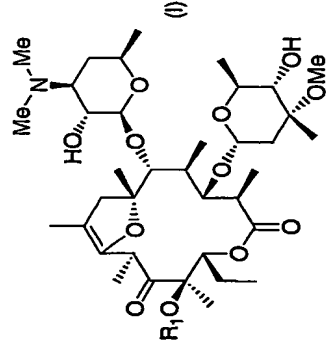


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化する、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の製造方法において、

10

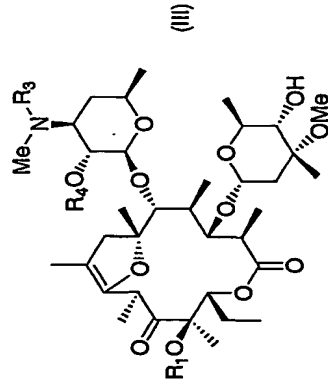
一般式 (I I I) で表される化合物のカルバメート基を、炭酸水素ナトリウム存在下で除去し、一般式 (I V) で表される化合物を得ることを特徴とする製造方法。

3. 一般式 (I)



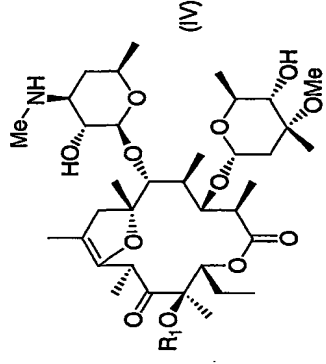
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物かをカルバメート化し、一般式 (I I I)

5



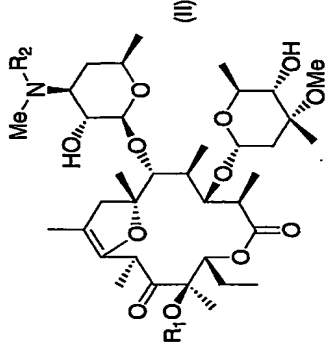
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (I V)

10



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物のデソサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式 (I I)

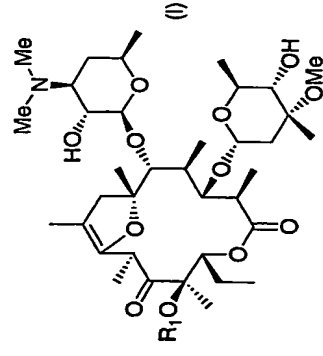
5



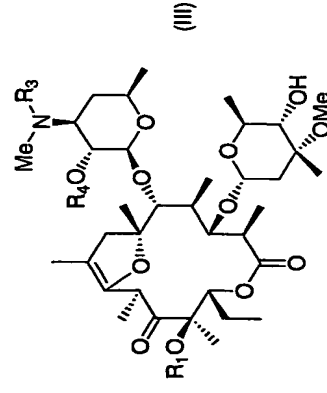
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化して、該化合物のフマル酸塩を得、このフマル酸塩をアルコール類を含む溶媒で晶析する、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法において、結晶をイソプロパノールで晶析して得ることを特徴とする製造方法。

4. 一般式 (I)

10



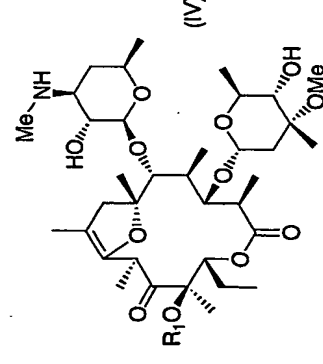
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物をカルバメート化し、一般式 (I I I)



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (I V)

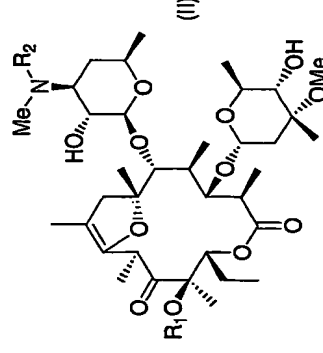
5

41



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物のデソサミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式 (I I)

5

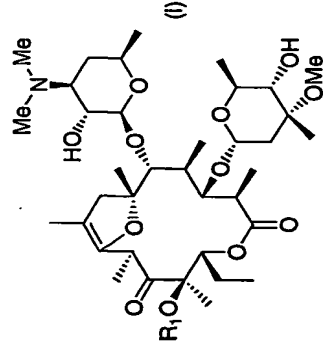


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化して、該化合物のフマル酸塩を得、このフマル酸塩をアルコール類を含む溶媒で晶析して結晶を得、さらにこの結晶をアルコール類を含む溶媒で再結晶する、一般式 (I I)で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法において、イソプロパノールで再結晶することを特徴とする製造方法。

5. 一般式 (I)

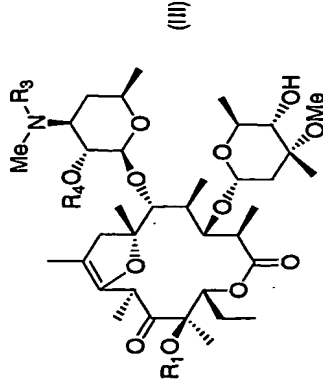
10

42



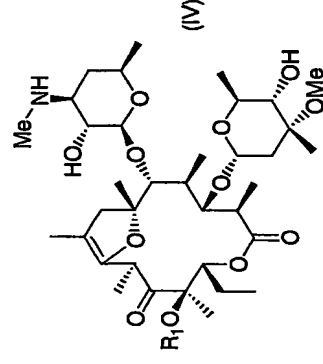
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物をカルバメート化し、一般式 (I I)

5



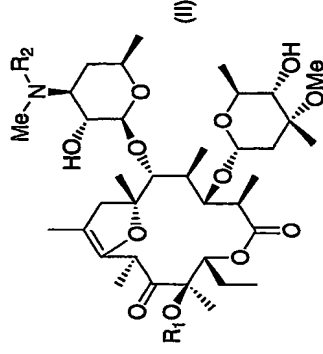
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物を得、この化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (I V)

43



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物のデンスミンの3'位の窒素原子をアルキル化して、一般式 (I I)

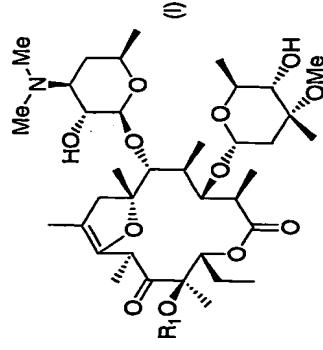
5



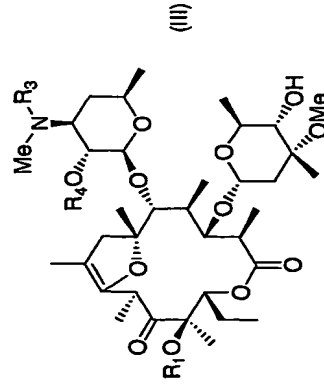
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化して、該化合物のフマル酸塩を得、このフマル酸塩をアルコール類を含む溶媒で晶析して結晶を得、さらにこの結晶をアルコール類を含む溶媒で再結晶する、一般式 (I I)で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法において、イソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶することを特徴とする製造方法。

15 6. 一般式 (I)

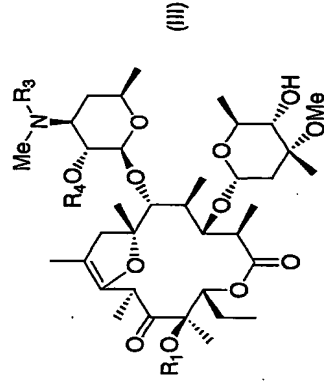
44



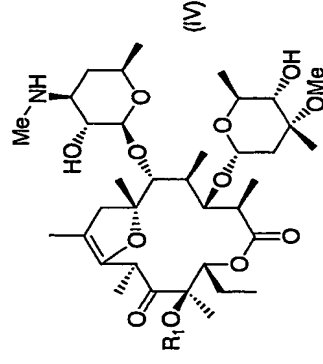
- (式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物を、環状エーテル類またはカルボン酸エステル類の存在下でカルバメート化し、一般式 (I I I)



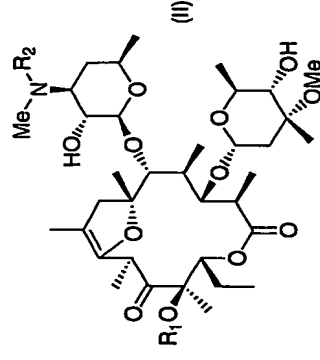
- 10 (式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物を得、炭酸水素ナトリウム存在下で一般式 (I I I)



- (式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す) で表される化合物のカルバメート基を除去し、一般式 (I V)

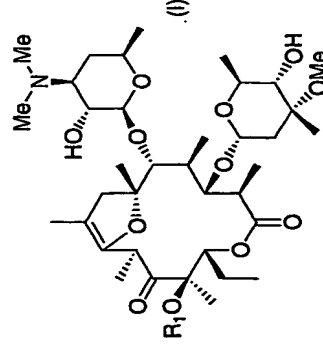


- (式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で表される化合物を得、一般式 (I I)

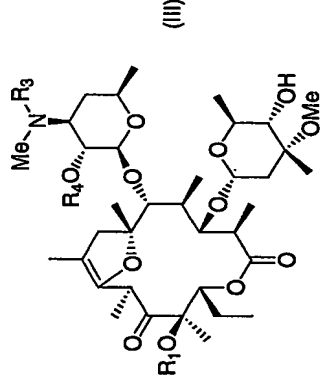


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩をイソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶し、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶を得ることを特徴とする製造方法。

7. 一般式 (I)

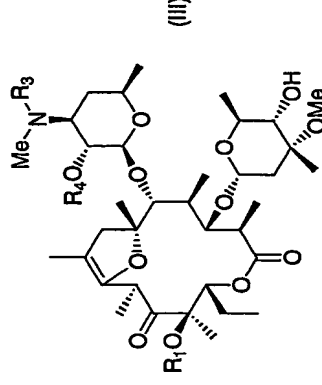


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物を、環状エーテル類またはカルボン酸エステル類の存在下でこの化合物をカルバメート化することを特徴とする、一般式 (I I I)

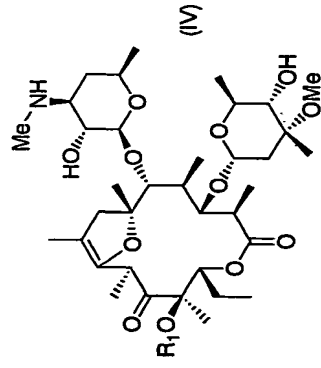


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物の製造方法。

5 8. 一般式 (I I I)

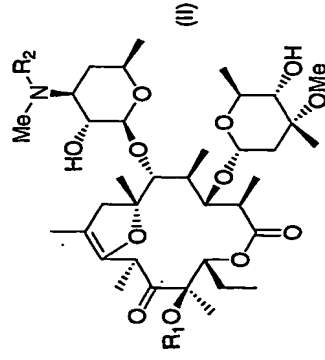


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_3 はカルバメート基を示し、 R_4 は水素原子又はカルバメート基を示す)で表される化合物のカルバメート基を、炭酸水素ナトリウム存在下で除去することを特徴とする、一般式 (I V)



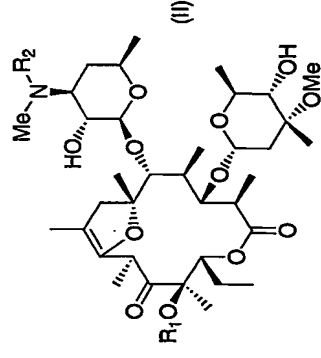
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)で表される化合物の製造方法。

5 9. 一般式 (I I)



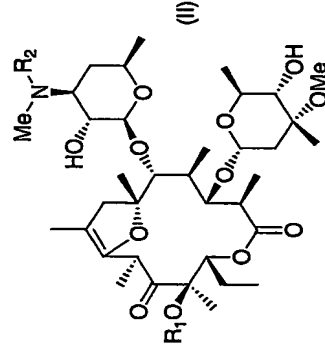
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)
す)で表される化合物のフマル酸塩をイソプロパノールで晶析することを特徴とする、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法。

10. 一般式 (I I)



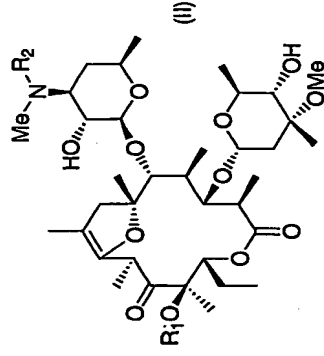
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩の結晶をイソプロパノールで再結晶すること
5 を特徴とする、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法。

11. 一般式 (I I)



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩の結晶をイソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶することを特徴とする、一般式 (I I) で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法。

12. 一般式 (I I)



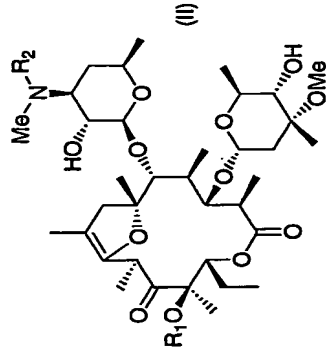
(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩をイソプロパノールで晶析して該化合物のフマル酸塩の結晶を得、その結晶をイソプロパノールで再結晶した後、さらにメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で再結晶することを特徴とする、一般式(I I)で表される化合物のフマル酸塩の結晶の製造方法。

13. 環状エーテル類またはカルボン酸エステル類がカルボン酸エステル類である請求項1または6記載の製造方法。

14. カルボン酸エステル類が酢酸エステル類である請求項13記載の製造方法。

15. カルボン酸エステル類が酢酸エチルである請求項13記載の製造方法。

16. 一般式(I I)

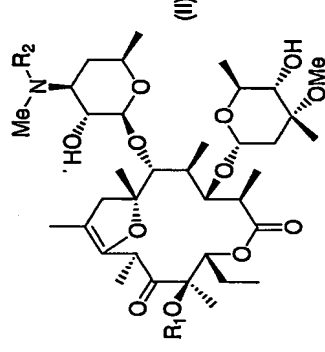


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩を晶析する操作を、温度を低下させながら行うことを特徴とする請求項1～6いずれか1項記載の製造方法。

17. 温度を低下させる速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ から $120^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ であること

を特徴とする請求項16記載の製造方法。

18. 一般式(I I)

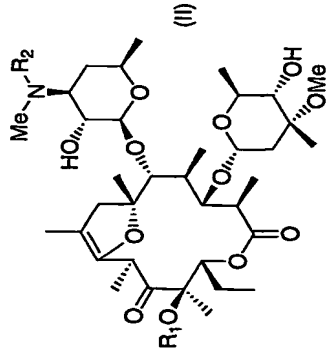


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩の結晶を再結晶する操作を、温度を低下させながら行うことを特徴とする請求項1～6、16～17のいずれか1項記載の製造方法。

19. 温度を低下させる速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ から $120^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ であること

を特徴とする請求項18記載の製造方法。

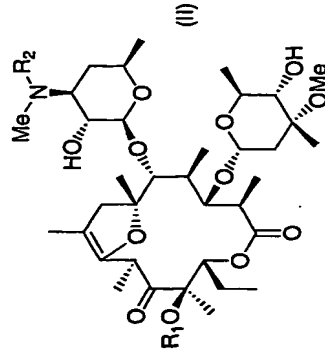
20. 一般式(I I)



(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩を晶析する操作を、温度を低下させながら行うことを特徴とする請求項9記載の製造方法。

21. 温度を低下させる速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ から $120^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ であること
を特徴とする請求項20記載の製造方法。

22. 一般式 (I I)

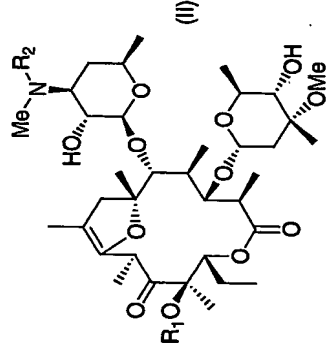


(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩を晶析する操作を、温度を低下させながら行うことを特徴とする請求項12記載の製造方法。

23. 温度を低下させる速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ から $120^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ であること

を特徴とする請求項22記載の製造方法。

24. 一般式 (I I)



5

(式中、 R_1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R_2 は低級アルキル基を示す)で表される化合物のフマル酸塩の結晶を再結晶する操作を、温度を低下させながら行うことを特徴とする請求項10～12、22～23のいずれか1項記載の製造方法。

25. 温度を低下させる速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ から $120^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ であること
を特徴とする請求項24記載の製造方法。

26. R_3 及び/又は R_4 がベンジルオキシカルボニル基であることを特徴
とする請求項1～6、13～19のいずれか1項記載の製造方法。

27. R_1 がメチル基であることを特徴とする、請求項1～26のいずれか
1項記載の製造方法。

28. R_1 がメチル基、 R_2 がイソプロピル基であることを特徴とする、請
求項1～6、9～26のいずれか1項記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07534

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. C07H17/08 // A61K31/7048, A61P1/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. C07H17/08	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X Y A	EP 846697 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 10 June, 1998 (10.06.98), Full text & JP 9-100291 A & WO 97/06177 A1 & IL 119002 A1 & CA 2228254 AA & AU 9666306 A1 & CN 1196058 A & US 5959088 A & CN 1314358 A
Y	JP 1-203398 A (HODOGAYA CHEMICAL CO., LTD.), 16 August, 1989 (16.08.89), Full text (Family: none)
	Relevant to claim No. 3-5, 9-12, 16-28 1, 7, 13-15 2, 6, 8 1, 7, 13-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 25 October, 2001 (25.10.01)	Date of mailing of the international search report 06 November, 2001 (06.11.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

- ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

- ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告	国際出願番号 PCT/JP01/07534
<p>(第II欄の続き)</p> <p>請求の範囲1-6に記載の製造方法は、一般式(I)で表される化合物をカルバメート化し、一般式(III)で表される化合物を得、この化合物のカルバメートの3'位の莖素原子をアルキル式(IV)で表される化合物を得、この化合物のデンスミンの3'位の莖素原子をアルキル化して、一般式(II)で表される化合物を得、この化合物をフマル酸塩化する行程において共通しているが、特開平9-100291号公報の記載からみて、該行程は本願出願前において公知である。</p> <p>してみれば、請求の範囲には、以下の4つの発明群が記載されていると認められる。</p> <p>発明群I：一般式(I)で表される化合物を、環状エーテル類又はカルボン酸エステル類の存在下でカルバメート化し、一般式(III)で表される化合物を得ることを発明の特別な技術的特徴とする請求の範囲1-6、7、13-19及び26-28</p> <p>発明群II：一般式(III)で表される化合物のカルバメート基を炭酸水素ナトリウムが存在下で除去することを発明の特別な技術的特徴とする請求の範囲2、8、16-19及び26-28</p> <p>発明群III：一般式(II)で表される化合物のフマル酸塩をイソプロパノールで晶析することを発明の特別な技術的特徴とする請求の範囲3、9、12、16-28</p> <p>発明群IV：一般式(II)で表される化合物のフマル酸塩の結晶をイソプロパノールで再結晶することを発明の特別な技術的特徴とする請求の範囲4、5、10、11、16-19及び24-28</p> <p>(なお、請求の範囲16-19及び24-28は複数の請求項を引用して記載しているの で、該引用に係る部分のみが一の発明群に含まれる。)</p> <p>上記のように、発明群I-IVは、それぞれ異なる行程を発明の特別な技術的特徴としており、また、これらが単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。</p> <p>したがって、請求の範囲に記載されている発明の数は4であり、この国際出願は発明の単一性の要件を満たしていないと認める。</p>	

様式PCT/ISA/210 (特別ページ) (1998年7月)

国際調査報告	国際出願番号 PCT/JP01/07534
<p>第I欄 請求の範囲の一部の調査ができなかったときの意見 (第1ページの2の続き)</p> <p>法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。 つまり、</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができず程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。</p>	
<p>第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)</p> <p>次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。</p> <p>特別ページを参照。</p>	
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。</p>	
<p>追加調査手数料の取立に関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。</p>	

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続き (1)) (1998年7月)